

THÈSE

pour le doctorat en médecine

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 JUILLET 1972

PAR

Jacques SUDANT

Les Confusions Mentales Induites par les Médications Psychotropes

(A propos de 7 observations personnelles)

PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur J.-P. MIZON

JUGES

M. le Professeur

J. DELCOUR

M. le Professeur

P. HARICHAUX

M. le Professeur

B. DURON

THÈSE

pour le doctorat en médecine

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 5 JUILLET 1972

PAR

Jacques SUDANT

Les Confusions Mentales
Induites par les Médications
Psychotropes

(A propos de 7 observations personnelles)

PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur J.-P. MIZON

JUGES

M. le Professeur

J. DELCOUR

M. le Professeur

P. HARICHAUX

M. le Professeur

B. DURON

THÈSE

pour le doctorat en médecine

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 JUILLET 1973

PAR

Jacques SUDANT

Les Confusions Mentales Induites par Médications Psychotropes



(A propos de 3 observations personnelles)

PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur J.-P. RIZON

JURY

M. le Professeur	J. DELCOUR
M. le Professeur	P. HARCHAUX
M. le Professeur	B. CUREN

A MARIE-FRANCE, ma femme,

En témoignage de notre amour. De toute mon affection et de
ma plus profonde reconnaissance.

A CLAIRE ET DOROTHÉE, mes filles,

A MES BEAUX-PARENTS,

Avec toute ma tendresse.

Avec tout mon respect.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES PARENTS, ET PRÉSIDENT DE THÈSE.

Que cette thèse soit la marque de toute mon affection et de ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean Pierre MALZON
Professeur à titre personnel
Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service.

A MES BEAUX-PARENTS,

Avec tous mes remerciements. et quel nous fait en acceptant la
Présidence de cette thèse.

Nous vous remercions de la clarté et de la richesse de
vos enseignements, transmis avec tant de gentillesse.

A MA FAMILLE.

Nous vous vous remercions par votre amour et votre
soutien.

Nous vous prions de trouver en la rédaction de notre
profond attachement et de nous avec reconnaissance.

A MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MIZON
Professeur à titre personnel
Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service.

Pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la
Présidence de cette thèse.

Nous avons bénéficié de la clarté et de la richesse de
votre enseignement, prodigué avec tant de gentillesse.

Vous nous avez impressionné par votre science et votre
simplicité.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre
profond attachement et de notre vive reconnaissance.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur Agrégé Jacques DELCOUR
Professeur de Neuro-Chirurgie
Chirurgien des Hôpitaux

Nous avons suivi avec grand intérêt votre enseignement.

Vous avez accepté d'être de mes juges, c'est pour moi
un très grand honneur.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma gratitude et
toute ma reconnaissance.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur Pierre HARICHAUX
Professeur Titulaire de la Chaire de Physiologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques.

Nous avons apprécié la richesse de votre enseignement
prodigué avec dévouement et chaleur.

Permettez-nous de vous exprimer ici nos remerciements.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur Bernard DURON
Maître de Conférences, Agrégé de Physiologie
Biologiste des Hôpitaux.

Vous avez accepté de siéger parmi mes juges.

Je suis très sensible à cet honneur.

Permettez-moi de vous exprimer toute ma gratitude et
mon profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE MARGAT,
Médecin Chef des Hôpitaux Psychiatriques.

Vous nous avez fait l'honneur de nous accueillir
comme interne dans votre service.

Vous nous avez permis la réalisation de cette thèse par
votre bienveillante attention.

Nous vous devons une part appréciable de notre
formation de Médecin.

Nous vous prions de croire en notre profond
attachement.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX,

En remerciement pour leur Enseignement.

PLAN

INTRODUCTION	p. 1
HISTORIQUE ET GÉNÉRALITÉS	p. 3
LES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES (classification)	p. 6
NOS OBSERVATIONS	p. 14 b
ETUDE CLINIQUE	p. 33
ESSAI DE COMPRÉHENSION DE CES ACCIDENTS	p. 42
PATHOGÉNIE	p. 49
INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE	p. 54
COMPARAISON ENTRE L'ETAT CONFUSIONNEL CRÉÉ PAR LES PSYCHOTROPES ET L'ÉTAT CONFUSIONNEL CRÉÉ PAR LA SISMOTHÉRAPIE	p. 56
TRAITEMENT	p. 57
CONCLUSION	p. 59
BIBLIOGRAPHIE	p. 61

INTRODUCTION

Les progrès considérables réalisés ces dernières années en thérapeutique et plus particulièrement dans le domaine de la psychiatrie ont permis aux médecins de disposer de médicaments très efficaces. Cependant, cette nouvelle étape thérapeutique, malgré tous les avantages indéniables qu'elle offre, n'en comporte pas moins des inconvénients et parfois même des dangers.

Dans le domaine de la thérapeutique psychiatrique, un malade peut présenter des symptômes psychopathologiques à la suite d'un traitement par médicaments antidépresseurs ou neuroleptiques. Ces symptômes n'étant jamais apparus auparavant, il y a création d'une « maladie thérapeutique » avec ses différentes phases.

En effet, ces médicaments n'agissent pas toujours vers le but souhaité, et au lieu d'atténuer ou de faire disparaître certains symptômes, ils en font apparaître de nouveaux, qui disparaîtront avec la suppression du médicament.

Parmi les effets secondaires observés après thérapeutique par les médicaments neuroleptiques ou antidépresseurs, la confusion mentale représente l'un des troubles psychiques prédominants.

Bien que relativement rare, ce trouble n'est pas exceptionnel, surtout depuis la diffusion très importante ces dernières années de cette thérapeutique en psychiatrie.

Nous rapportons sept cas observés ces trois dernières années dans le service psychiatrique du Docteur MARGAT à l'hôpital Philippe Pinel d'Amiens.

L'étude de ces confusions mentales apparaissant à la suite d'un traitement par des médicaments psychotropes nous semble intéressante pour diverses raisons.

Après un rappel de la classification des médicaments psychotropes et une revue des principaux accidents provoqués par ces médicaments, nous dresserons le tableau clinique de cette confusion mentale d'origine thérapeutique, d'après nos observations personnelles et nous en détacherons les aspects particuliers.

En ce qui concerne la genèse de ces troubles, il convient de savoir s'il s'agit d'une aggravation de la maladie de base ou d'un effet secondaire à l'emploi du médicament. En d'autres termes, ces manifestations confusionnelles peuvent-elles s'expliquer par l'action propre des thymoanaleptiques et des neuroleptiques ?

Nous étudierons le rôle des facteurs favorisants, tels que l'âge, le sexe, les intoxications exogènes, ainsi que le rôle des traitements associés et en particulier le rôle des antiparkinsoniens. Nous retiendrons également l'importance des éléments déclenchants de cette confusion.

Enfin, nous envisagerons le traitement de ces confusions mentales, en retenant qu'il s'agit toujours d'une urgence médico-psychiatrique.

HISTORIQUE ET GÉNÉRALITÉS

La thérapeutique médicamenteuse dans le domaine de la psychiatrie a pris son réel essor il y a une vingtaine d'années grâce à la chlorpromazine et à la réserpine.

La thérapeutique psychiatrique est dominée par deux classes de médicaments, douées chacune d'une efficacité remarquable :

— D'une part, les neuroleptiques (terme créé en 1956 par DELAY et DENIKER) qui contrôlent l'agitation et dont le chef de file est la chlorpromazine, synthétisée pour la première fois en 1950 par P. CHARPENTIER.

— D'autre part, les thymoanaleptiques, qui relèvent l'humeur déprimée et dont l'imipramine fut l'un des premiers utilisés lorsque KUHN en 1957 découvrit son intérêt thérapeutique.

Considérant trois types d'actions simples sur le psychisme, J. DELAY a proposé une classification des produits psychotropes :

1° Les psychoanaleptiques, comprenant les antidépresseurs.

2° Les psycholeptiques, comprenant les neuroleptiques, les tranquillisants, les hypnotiques.

3° Les psychodysleptiques.

En 1960, LAMBERT et REVOL établissent une classification des neuroleptiques, actuellement adoptée par l'ensemble des cliniciens. Elle est souvent mieux connue comme étant celle des dérivés de gauche et de droite. Il s'agit d'une classification dynamique basée sur les actions primaires et secondaires des différentes classes de neuroleptiques, plutôt que sur leur constitution chimique.

On a coutume d'opposer dans la classification des neuroleptiques et des thymoanaleptiques : d'une part, l'effet primaire qui est soit **anti psychotique** soit **anti dépresseur** et d'autre part les effets secondaires.

En revoyant la littérature, la distinction entre effet primaire et effets secondaires est parfois assez mal définie et certains effets secondaires tels que le désintéressement psychique, la sédation psycho-motrice, le rétrécissement du champ de la conscience sont parfois recherchés bien que devant être considérés comme indésirables.

Au cours des quinze dernières années, les effets somatiques secondaires des médicaments psychotropes ont fait l'objet de nombreuses études. Par contre, l'intérêt pour les effets psychiques secondaires n'a pas été comparable et il faut attendre 1960 pour voir apparaître des travaux intéressants traitant de ce sujet. Il est apparu alors que ces effets psychiques secondaires méritaient une étude approfondie du point de vue théorique car ils constituent une approche pour la compréhension de la genèse des syndromes psychopathologiques.

La description de syndromes confusionnels provoqués par neuroleptiques est assez tardive par rapport à l'introduction des premiers neuroleptiques.

— En 1954, FOLLIN et SOUBRIER présentent à la Société Médico-Psychologique quatre observations où la chlorpromazine a provoqué une récidence spectaculaire de l'onirisme chez des sujets en période d'amélioration de psychose aiguë alcoolique.

— En 1958, BROUSSOLLE décrit un accès confuso-onirique dû à la prochlorpérazine chez une cyclothymique.

— En 1964, P.A. LAMBERT étudie les manifestations psychodysléptiques apparaissant au cours de traitements par psycholeptiques.

— En 1967, HELMCHEN et HIPPIUS étudient les modalités cliniques des effets psychiques secondaires réversibles des médicaments psychotropes.

— En 1967, CAZZULLO et GIANNELLI, « à propos des effets psychiques secondaires produits par les psychotropes », soulignent que les drogues doivent être caractérisées par leurs effets secondaires en plus de leur action spécifique fondamentale.

Les 5 et 6 juin 1969 a lieu, à Versailles, un colloque consacré aux effets secondaires des neuroleptiques.

En ce qui concerne plus particulièrement les antidépresseurs, les complications confusionnelles ont été signalées par KUHN dès sa découverte de l'imipramine en 1957.

— En 1963, DUBOIS, CHAUDERLOT et DACHARRY observent des épisodes confuso-oniriques avec anomalies E.E.G. au cours d'un traitement par l'imipramine et d'un traitement par le nialamide pour états dépressifs.

— En 1965, Etienne FOURNIER, en étudiant les incidents et accidents des thérapeutiques par les antidépresseurs signale des états confusionnels par surdosage.

— En 1971, GINESTET et GOUJET concluent que les accidents confusionnels sont plus fréquents avec les médicaments antidépresseurs qu'avec les neuroleptiques et qu'il existe probablement une relation pharmacoclinique entre les propriétés anticholinergiques des psychotropes et le risque confusionnel.

LES MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

CLASSIFICATION

Avant d'entreprendre l'étude des effets psychiques secondaires et plus particulièrement l'étude des confusions mentales dues aux neuroleptiques et aux antidépresseurs, il nous est apparu nécessaire de rappeler la place qu'occupent ces médicaments dans l'ensemble des produits psychotropes, ainsi que le mode d'action de ces médicaments. De même, nous rappellerons que la confusion mentale ne représente qu'un élément parmi le grand nombre d'effets secondaires de ces médicaments.

Les médicaments psychotropes ont été classés par DELAY en trois grandes catégories :

- I. Les psychoanaleptiques.
- II. Les psycholeptiques.
- III. Les psychodysleptiques.

I. LES PSYCHOANALEPTIQUES.

Ils augmentent le tonus mental. Ils sont divisés en deux sous-groupes :

a) Les psychotoniques ou noo-analeptiques.

Ils ont une action stimulante sur la vigilance et la conscience. Cette action est brève, en « coup de fouet ». Ils entraînent la suppression de la sensation de fatigue, la disparition de la sensation de sommeil et une facilitation de l'activité intellectuelle.

b) Les thymoanaleptiques ou antidépresseurs.

Ils stimulent l'humeur des malades déprimés. Ils sont représentés par deux types de médicaments :

- 1° Les inhibiteurs de la mono amine oxydase (ex : niamide).
- 2° Les antidépresseurs dits tricycliques : imipramine et dérivés.

En permettant un traitement médicamenteux des états dépressifs ils ont apporté un progrès considérable dans ce domaine jusque-là réservé la plupart du temps à la sismothérapie.

MODE D'ACTION.

1° Inhibiteurs de la mono amine oxydase.

Le mode d'action général est l'inhibition de la mono amine oxydase. Celle-ci intervient dans la dégradation des amines biogènes indoliques (sérotonine) et catéchiques (dopamine, noradrénaline, adrénaline) qui sont normalement présentes à un taux élevé dans le parenchyme cérébral. Leur taux semble diminué dans certaines psychopathies et en particulier dans les syndromes dépressifs. Les I.M.A.O. augmentent donc le taux de ces amines biogènes. Leur mécanisme d'action s'oppose à celui des neuroleptiques.

2° Imipramine et dérivés.

Leur mode d'action est mal connu. On sait que la mono amine oxydase n'est pas inhibée par les imipraminiques et qu'ils s'opposent au « re-stockage » des catécholamines libérées au niveau des formations adrénergiques cérébrales. Ces catécholamines seraient alors disponibles en plus grande quantité pour les récepteurs adrénergiques cérébraux (PLETSCHER).

Le résultat final est donc le même que celui obtenu avec les I.M.A.O.

LES PRODUITS.

1^o Inhibiteurs de la mono amine oxydase.

Ce sont des dérivés de l'acide iso-nicotinique. L'iproniazide est le chef de file de ce groupe. Elle est très proche de l'isoniazide, produit anti-tuberculeux et euphorisant, mais l'iproniazide ne possède aucun effet tuberculostatique. Ce groupe est constitué principalement d'hydrazides et d'hydrazines. Il a pris une rapide extension du fait de sa double indication dans les syndromes dépressifs et dans les syndromes angineux.

2^o Imipramine et dérivés.

L'imipramine (TOFRANIL) est un dérivé de l'imino-dibenzyle. Sa formule chimique est proche de celle de la promazine.

La desipramine (PERTOFRAN) est un produit très proche du précédent dont il est un métabolite déméthylé.

La chlorimipramine (ANAFRANIL) diffère chimiquement de l'imipramine par la présence d'un cl sur le carbone en position 3.

La trimeprimine (SURMONTIL) diffère chimiquement de l'imipramine par l'apport d'un radical CH₃ sur la chaîne latérale. C'est à la fois un antidépresseur et un anxiolytique.

L'opipramol (INSIDON) est chimiquement très proche de l'imipramine. Son action est plus discrète. L'action antidépressive est moins intense mais l'action sédatrice est plus marquée.

L'amitriptyline (LAROXYL, ELAVIL), est un dibenzocycloheptadiène. Son action antidépressive se manifesterait un peu plus rapidement que celle de l'imipramine mais elle est plus faible.

LES ACCIDENTS.

1° Inhibiteurs de la mono amine oxydase.

Les effets secondaires mineurs se manifestent sous forme de sensations vertigineuses, de sensations de faiblesse musculaire avec parfois un dérochement des jambes, d'une anorexie, de nausées, de constipation et d'impuissance sexuelle.

Les effets secondaires majeurs sont les suivants :

- Troubles neurologiques (crises comitiales, polynévrites).
- Troubles hépatiques (ictères).
- Œdèmes.
- Accidents vasculaires (troubles tensionnels).
- Accidents psychiques.

2° Imipramine et dérivés.

Les accidents mineurs se révèlent sous la forme d'effets de type atropinique (sécheresse buccale, troubles mictionnels), de tremblements des extrémités, d'insomnie, de tachycardie et d'hypotension orthostatique.

Les accidents majeurs, en dehors des accidents psychiatriques, se manifestent sous la forme de troubles neurologiques (épilepsie, accident vasculaire cérébral) ou d'une aggravation d'un glaucome ou de troubles rétentionnels chez le prostatique.

- Les accidents psychiques des thymoanaleptiques.

Les effets secondaires à la suite d'une thérapeutique antidépressive s'observent lors des premiers jours du traitement.

La recrudescence de l'angoisse et l'insomnie sont bien connues et facilement combattues.

Il existe par contre des risques plus graves, représentés par :

L'inversion brusque de l'humeur, avec apparition d'une excitation psycho-motrice importante pouvant aller jusqu'à l'accès maniaque. Cette inversion de l'humeur se produit au moment de l'installation du traitement. Ce risque nécessite en plus d'une surveillance étroite du malade, l'association d'un neuroleptique ou d'un anxiolytique.

Le risque suicidaire, qui impose une surveillance soutenue du malade et une thérapeutique équilibrée.

Le risque confusionnel.

II. LES PSYCHOLEPTIQUES.

Ils produisent une diminution du tonus mental portant sur l'humeur, la vigilance ou l'activité intellectuelle. Ils sont divisés en trois sous-groupes :

a) **Les hypnotiques**, dépresseurs de la fonction vigile.

b) **Les tranquillisants**, médications de l'anxiété. Ils n'ont pas d'action hypnogène ni sédatrice vraie et aucun effet thymoanaleptique.

c) **Les neuroleptiques**, dont l'action essentielle est anti-psychotique. On les classe de gauche à droite, en partant des plus sédatifs pour aboutir aux plus incisifs.

MODE D'ACTION.

Les neuroleptiques créent un état d'indifférence et de désintérêt psychologique. Ils exercent une action inhibitrice sur l'excitation motrice et l'agressivité. Cette action est parfois très importante allant jusqu'à l'inhibition presque totale de la gestualité spontanée.

L'action des neuroleptiques s'exerce principalement à l'étage sous-cortical, avec en particulier une diminution de la réactivité de la substance réticulée du tronc cérébral.

La réserpine abaisse le taux de sérotonine et de noradrénaline cérébrales.

La chlorpromazine agit au niveau de la substance réticulée par un triple mécanisme: inhibition directe, suppression de son activation adrénergique, démasquage des effets inhibiteurs d'origine sino-carotidienne. Elle n'agit pas sur le taux de sérotonine cérébrale.

LES PRODUITS.

Ils sont divisés en trois groupes :

— Les dérivés de la Phénothiazine et dont le chef de file est la chlorpromazine. Ils ont en commun un noyau tricyclique, porteur de deux chaînes latérales. Les propriétés pharmacologiques et psychotropes varient selon les substitutions ou les additions de radicaux chimiques.

— Les dérivés du Rauwolfia. Il s'agit de la réserpine. Son action sur le système nerveux central est comparable à celle de la chlorpromazine : sédation sans narcose véritable. Elle entraîne à faibles doses un effet hypotenseur. Actuellement, le champ d'application de la réserpine est dépassé par les neuroleptiques à actions plus spécifiques.

— Les Butyrophénones. Il n'existe pas d'analogie chimique avec les familles précédentes et ce groupe comprend essentiellement cinq produits : halopéridol, tripéridol, sédalande, frenactil, dipiperon.

Par ailleurs, citons le sulpiride (DOGMATIL), produit original du point de vue chimique et pharmacologique. Il se classe à la limite des neuroleptiques et des thymoanaleptiques.

LES ACCIDENTS.

— Les effets neuro-végétatifs sont fréquents mais bénins : tachycardie, lipothymies par hypotension orthostatique, atonie intestinale, sécheresse de la bouche.

— Complications vasculaires : le collapsus cardio-vasculaire est à craindre chez les sujets âgés et les scléreux vasculaires.

— Les neuroleptiques sédatifs sont très souvent responsables d'une bouffissure du visage avec pâleur, ainsi que d'une apathie avec somnolence.

— Les complications cutanées revêtent surtout l'aspect d'une photosensibilisation.

— Les complications endocrino-métaboliques se manifestent sous la forme d'obésités, de galactorrhées ou d'aménorrhées. Ces complications se rencontrent au cours de traitements prolongés et à posologie forte.

— Les complications hépatiques s'observent sous forme d'ictères chlorpromaziniques. Ils se révèlent vers la troisième semaine du traitement et au point de vue biologique, il s'agit d'un ictère par rétention. La guérison est habituelle après deux à quatre semaines.

— Complications neurologiques : Le syndrome extra-pyramidal s'observe pour une posologie assez importante et différente selon les sujets. On retrouve les trois symptômes essentiels de la maladie de Parkinson :
les troubles de la kinésie,
les troubles de la rigidité,
le tremblement.

Certaines complications ne sont pas de nature extra-pyramidale. Ainsi, on relève parfois une atteinte pyramidale sous la forme d'un signe de Babinski transitoire uni ou bilatéral. L'épilepsie, bien que très rare peut survenir au cours des traitements intenses.

— Complications psychiques :

Les effets psychiques secondaires les plus fréquemment rencontrés consistent : en syndrome de ralentissement, en somnolence, en désintéressement, en apathie et asthénie. Cela se produit avec les neuroleptiques sédatifs et peut être le début de troubles confusionnels ou confuso-oniriques.

Les réactions dépressives furent parmi les premières manifestations psychiques à être décrites, notamment sous l'effet de la réserpine et également, mais de façon plus rare, avec les autres neuroleptiques. Ces réactions vont des syndromes mélancoliques vrais aux formes les plus simples de dépressions.

Ces réactions dépressives créées par l'usage des neuroleptiques peuvent mener à des réactions suicidaires. Cette éventualité impose une surveillance stricte du malade.

Les effets des neuroleptiques sont quelquefois paradoxaux et imprévisibles. Il en est ainsi des inversions thymiques, par passage d'un état dépressif à un état maniaque.

En ce qui concerne les neuroleptiques incisifs, la somnolence et la sédation sont rares mais il peut apparaître une résurgence des troubles psychotiques avec crises dyskinétiques. Ces troubles peuvent s'accompagner de confusion mentale.

La confusion mentale, comme nous venons de le voir, est une complication pouvant être déclenchée par tous les neuroleptiques, aussi bien les sédatifs que les incisifs.

III. LES PSYCHODYSLEPTIQUES.

Ils dévient l'activité mentale (drogues hallucinogènes, par exemple). Ils ne sont pas utilisés en thérapeutique.

CONCLUSION.

A l'issue de cette classification générale, on se rend compte que les accidents des médications psychotropes sont très nombreux.

Les principaux se manifestent sous forme d'accidents cutanés, d'effets endocriniens et métaboliques, d'effets vasculaires ou cardiaques, de troubles digestifs, de troubles neurologiques et neuro-végétatifs.

Parmi les accidents psychiatriques, on retiendra : le risque suicidaire, la possibilité d'inversion de l'humeur et le risque confusionnel.

NOS OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1.

M. Roger P..., âgé de 42 ans, directeur commercial, est adressé le 17 septembre 1970 par son médecin traitant pour un accès mélancolique avec idées obsédantes de suicide, apparu depuis quelques jours.

Le traitement à domicile comprenait :

CHLORAZEPATE DIPOTASSIQUE, 10 mg	2/jour
MEFEXAMIDE	6/jour
MEPROBAMATE, 400 mg	3/jour

— Lors de son admission dans le service, on fait le diagnostic suivant : « Syndrome dépressif en relation avec un surmenage professionnel et des responsabilités importantes. » (Plus de 12 heures de travail par jour).

On note également une anxiété constante et une difficulté pour se concentrer sur son travail. (« Je fais dix fois la même chose et je ne sais toujours pas quoi. »)

Un traitement antidépresseur associé à un neuroleptique est entrepris de la façon suivante :

LEVOMEPROMAZINE 50 mg/jour
DESIPRAMINE, en ampoules injectables de 25 mg. On
augmente la posologie jusqu'à 5 ampoules par jour, puis
après une quinzaine de jours on remplace les injections
par 8 comprimés par jour puis 4 comprimés en traite-
ment d'entretien.
TRIHEXYPHENIDYLE 5 mg 2/jours

— Après douze jours d'hospitalisation, le malade dit se sentir mieux ; les idées de suicide ont disparu.

— Dans la nuit du 6 au 7 octobre, on relève une insomnie rebelle ainsi qu'un gâtisme urinaire. Le malade se lève à plusieurs reprises dans la nuit, se promène dans le couloir sans pouvoir retrouver sa chambre. Il répond à côté des questions qu'on lui pose. Le malade doit être surveillé toute la nuit.

— Le lendemain matin, le malade, contrairement à son habitude, reste couché et ne fait pas sa toilette.

On note une obnubilation avec désorientation temporo-spatiale. Le malade, qui nous identifie pour ses parents, pense qu'il se trouve chez lui. (Il veut prendre tous ses vêtements car il doit faire un voyage). Cet état s'accompagne d'hallucinations visuelles à thèmes professionnels.

Devant cette confusion mentale, le traitement précédent est arrêté. On administre : MECLOFENOXATE IM : 6/jour.

Il n'existe pas d'élévation thermique ; seulement une tachycardie à 100 sans modification de la tension artérielle.

— Le 10 octobre, on note une amélioration progressive. La confusion disparaît progressivement, le malade ne se souvient pas de ce qui s'est passé. Cependant il reste anxieux, surtout le matin au lever.

— Le 24 octobre, disparition de l'anxiété. Le syndrome dépressif régresse peu à peu, et après plusieurs séjours dans le cadre familial, notre malade quitte le service avec le traitement suivant :

IMIPRAMINE 25 mg	2/jour
MEPROBAMATE 400 mg	3/jour
DORMALONE	1 le soir

CONCLUSION.

Episode confusionnel typique apparu après un traitement neuroleptique et antidépresseur chez un malade hospitalisé pour un syndrome dépressif.

L'état confusionnel disparaît trois jours après l'arrêt du traitement en cause.

OBSERVATION N° 2.

M. Bernard A..., fonctionnaire, âgé de 40 ans, est hospitalisé le 8 mars 1971, sur les conseils de son médecin traitant pour une dépression réactionnelle à des problèmes socio-familiaux. De plus, ce malade se présente à nous dans un état de surexcitation. Il reconnaît perdre le contrôle de lui-même lorsqu'il doit faire face à des difficultés. On entreprend le traitement injectable suivant :

HALOPERIDOL	2 ampoules par jour
LEVOMEPROMAZINE	4 ampoules par jour
ETYBENZATROPINE	2 ampoules par jour
HEPTAMINOL	4 ampoules par jour

Après trois jours de traitement, il est noté un état de sub-confusion avec propos incohérents.

Le malade émerge de temps à autre de sa confusion et exécute des ordres parlés.

Sur le plan clinique, on relève une tachycardie régulière (115 pulsations à la minute) avec des bruits du cœur bien frappés. La tension artérielle est stable. L'auscultation pulmonaire est normale, l'examen neurologique révèle que les réflexes aux membres supérieurs sont plus vifs et plus amples à droite qu'à gauche. Les réflexes rotuliens ne sont pas retrouvés. Il n'existe pas de signes de Babinski.

On relève également une oligurie ainsi qu'une constipation tenace. L'abdomen est ballonné.

La température est alors à 38°5. La langue est trémulente et saburrale. Après renseignements recueillis auprès de la famille, on a la certitude qu'il n'existe aucun appoint éthylique.

Le 12 mars 1971, le malade présente des attitudes étranges, il paraît ignorer son entourage. Il est tantôt calme, le visage inexpressif, restant assis sur son lit, tantôt manifestant le désir violent de quitter l'établissement et donnant alors l'impression d'être la proie à des hallucinations visuelles terrifiantes.

D'autre part, il existe une anorexie sub-totale et le malade est toujours constipé.

Au point de vue thérapeutique, le traitement neuroleptique est arrêté et le traitement suivant est entrepris :

— SERUM glucosé isotonique 500 cc en perfusion.
+ SOLURUTINE PAPAVERINE 2 amp. I.V.
VINCAMINE 1 amp. I.V.
PROCAINE 1 amp. I.V.
CHLORPROMAZINE 1 amp. I.V.
LANATOSIDE C 1 amp. I.V.
COLIMYCINE PENICILLINE 1 million d'unités
ORNICETIL 2 amp. I.V.
C L K 1 amp. I.V.

— SERUM chloruré isotonique en perfusion.
+ SOLURUTINE PAPAVERINE 1 amp. I.V.
HEPTAMINOL 2 amp. I.V.
ORNICETIL 1 amp. I.V.
MECLOFENOXATE 2 amp. I.V.

Au préalable, on effectue un lavement évacuateur.

Le 13 mars 1971, l'état psychique reste stationnaire, la température s'élève à 39° et le pouls reste à 110 pulsations par minute. L'oligurie persiste (600 cc/24 h.).

Le 14 mars 1971, on assiste à une amélioration sensible tant sur le plan psychique (disparition de la désorientation temporo-spatiale et des phases d'agitation) que sur le plan organique. La température tombe à 37°5, le pouls passe à 100. On assiste à une débâcle urinaire, 2.800 cc sont recueillis dans la journée. La tension artérielle est restée constante à 13/8.

Le 15 mars 1971, la confusion est totalement levée, le malade ne se souvient de rien. Son comportement est normal et le contact est bon.

Le patient sort le 26 mars 1971.

CONCLUSION.

Apparition d'une confusion mentale avec signes organiques chez un malade traité par neuroleptiques depuis quatre jours. Après arrêt de cette thérapeutique et relais par des médications à visée métabolique, anti-infectieuse et neuro-analeptique, la confusion est levée après trois jours.

OBSERVATION N° 3.

M^{me} Suzanne L..., âgée de 65 ans, est traitée depuis 1962 pour psychose hallucinatoire chronique avec hallucinations auditives, cénesthésiques, à thème de persécution avec allégation de sortilèges, d'action sur sa personne, de magie, etc.

L'évolution est ancienne avec de multiples hospitalisations dans des établissements spécialisés.

Jusqu'à présent, cette malade n'a reçu que des traitements par des médicaments neuroleptiques qui ont d'ailleurs toujours été bien tolérés avec les correcteurs habituels (antiparkinsoniens, régulateurs tensionnels, etc.).

— Le 29 Mai 1970, nouvelle hospitalisation ; la malade se dit très anxieuse, « a peur de prendre des médicaments en grosses quantités pour se détruire ». Apragmatisme : « Je n'ai plus de goût à rien ». On prescrit :

THIORIDAZINE	200 mg/jour
CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE	300 mg/jour
DESIPRAMINE	3 I.M./jour
DORMALONE	1 le soir

— Le 20 juin 1970. On ajoute au traitement précédent trois comprimés de DIXYRAZINE.

— Le 24 juin 1970. Le syndrome dépressif étant peu amélioré on ajoute 6 dragées à 25 mg de DESIPRAMINE et on laisse 2 I.M. de DESIPRAMINE. Le reste du traitement est inchangé.

— Le 4 juillet 1970. On supprime les 2 I.M. de DESIPRAMINE.

— Le 28 août 1970. L'interne de garde est appelé auprès de la malade et il notera dans le dossier : « Malade agitée, trémulente, très anxieuse. La malade a peur de sa belle-fille qui la menace d'une piqûre d'arsenic. Elle a peur qu'on la fasse mourir. Hallucinations auditives. Interprétations des propos qu'elle entend dans le couloir. Tremblements généralisés et troubles de l'articulation avec paroxysmes anxieux. »

— Le lendemain, on note un état confusionnel avec une agitation anxieuse. La malade répond à côté des questions qu'on lui pose. La désorientation temporo-spatiale ainsi que l'obnubilation de sa conscience sont très nettes.

Devant cet état, la DESIPRAMINE ainsi que la DIXYRAZINE sont arrêtées. On ajoute 15 gouttes d'HALOPERIDOL par jour et 3 comprimés de TRIHEXYPHENIDYLE.

La confusion mentale cède en quelques jours après l'arrêt de la DESIPRAMINE, ainsi que les troubles neurologiques après prescription de la TRIHEXYPHENIDYLE.

La malade sort très améliorée le 12 décembre 1970.

CONCLUSION.

Malade soignée de longue date par des neuroleptiques et qui fait une confusion mentale à l'occasion d'une cure par antidépresseurs. La confusion semble uniquement imputable aux antidépresseurs, car leur suppression et le maintien des neuroleptiques ont entraîné la levée de la confusion. Ici les neuroleptiques n'étaient responsables que d'un syndrome neurologique disparu avec la prescription d'antiparkinsoniens.

OBSERVATION N° 4.

M. F... Patrick, étudiant de 20 ans, est hospitalisé d'urgence la nuit pour un syndrome schizophrénique avec violences et menaces de mort envers son entourage.

A l'entrée, malade agressif, proférant des menaces. Propos discordants, nombreux barrages, hébéphrénie.

On prescrit, le 9 juin 1971 :

LEVOMEPRMAZINE I.M.	3/jour
CHLORPROMAZINE I.M.	3/jour
HEPTAMINOL	3/jour

Cinq jours plus tard, passage par voie orale :

LEVOMEPRMAZINE	120 gouttes/jour
FLUPHENAZINE	100 gouttes,
puis augmentation progressive jusqu'à 300 gouttes.	

Le 17 juin, on note que le malade est somnolent. Il existe peu de contact avec le personnel soignant. Le malade est alors muté au service libre.

Le 19 juin, propos incohérents de la part du malade. Il répond à côté des questions qu'on lui pose. Il paraît halluciné. Devant cet état sub-confusionnel persistant, on supprime le 21 juin la thérapeutique par la FLUPHENAZINE et la LEVOMEPRMAZINE, et le 1^{er} juillet, on ajoute :

PERPHENAZINE,
TRIFLUPERIDOL,
MEPROBAMATE,
TRIFLUPROMAZINE,
MECLOFENOXATE.

Depuis ce temps, l'épisode sub-confusionnel n'est pas réapparu. Le malade est toujours suivi régulièrement.

Devant ce cas particulier, le problème se pose de savoir si l'épisode sub-confusionnel observé est réellement dû à la thérapeutique, ici employée à forte dose, ou bien s'il n'est qu'un des éléments évolutifs de la maladie pour laquelle notre patient est hospitalisé.

Nous pensons qu'à l'occasion d'une recrudescence du processus psychotique, la thérapeutique neuroleptique a favorisé l'éclosion d'un état de confusion. Ce trouble a donc pris naissance sur un terrain favorable et l'on peut dire que le symptôme psychopathologique observé est apparu par l'association de facteurs morbogènes et pharmacogènes. Il y a eu modifications pharmacogènes des symptômes de la maladie de base.

OBSERVATION N° 5.

M^{me} R... Yolande, âgée de 67 ans, veuve, est hospitalisée le 13 août 1969 sur les conseils de son médecin traitant, pour un syndrome dépressif réactionnel à des soucis financiers.

La malade est très anxieuse et présente un état de sub-excitation. Elle nous dit : « Je ne peux me fixer sur un travail et je souffre d'insomnie. »

Cette malade aurait déjà fait une dépression il y a vingt ans.

Le traitement suivant est entrepris :

NORTRIPTYLINE		4 comprimés/jour
		puis 6 comprimés/jour le 15 août
DIXYRAZINE		2 comprimés/jour
THIORIDAZINE 10		2 comprimés/jour
THIORIDAZINE 50		1 comprimé /jour
HEXAPROPYIMATE		1 comprimé /jour

Le 16 août, la malade présente un état d'obnubilation progressive de sa conscience, qui s'accompagne d'une désorientation temporo-spatiale. La malade ne sait plus ni le jour, ni le mois et ignore où elle se trouve. Elle semble égarée. Cet état s'accompagne d'une dysarthrie et de tremblements qui prédominent aux membres supérieurs et inférieurs.

Le 17 août, les tremblements persistent. La désorientation temporo-spatiale s'accompagne de troubles de l'activité perceptive. La malade ne reconnaît plus ni les objets de sa chambre, ni le personnel soignant. D'autre part, il existe des hallucinations essentiellement visuelles, avec préoccupations ménagères.

Le 18 août, on arrête les prescriptions de DIXYRAZINE et de NOR-TRIPTYLINE.

On donne :

MECLOFENOXATE	6 amp./jour
TRIHXYPHENIDYLE	3 amp./jour
ALIMEMAZINE	40 gouttes/jour

L'état psychique reste sensiblement stationnaire, la malade est toujours très anxieuse et hallucinée. Elle présente des sueurs profuses.

Le 19 août, les tremblements régressent progressivement ainsi que la dysarthrie. On assiste à une reprise normale des activités de la malade.

Tous les troubles psychiques disparaissent. Cependant, la malade présente une amnésie pour tous les faits passés ces derniers jours.

Au point de vue somatique, l'examen neurologique révèle des troubles d'allure extra-pyramidale. La température a oscillé entre 37°6 et 38°. On a noté simplement une légère tachycardie à 80 avec élévation de la tension artérielle à 18-9 (habituellement 14-7 chez cette malade) pendant les trois jours de confusion. Les examens de laboratoire n'ont pas révélé de troubles majeurs (urée = 0,26 g/l).

La malade quitte l'établissement le 2 octobre 1969, très améliorée, très heureuse de pouvoir partir. Elle est souriante, réconfortant même les autres malades.

Son traitement de sortie est le suivant :

DIAZEPAM	2 comprimés/jour
IMIPRAMINE	2 comprimés/jour
LEVOMEPRMAZINE	2 comprimés/jour
MECLOFENOXATE	3 comprimés/jour
METHAQUALONE	1 comprimé le soir

La malade est suivie régulièrement par le dispensaire d'hygiène mentale.

CONCLUSION.

Malade traitée par thymoanaleptiques et neuroleptiques pour un syndrome dépressif réactionnel.

Après trois jours de traitement, la malade présente des troubles d'allure extra-pyramidale, en rapport avec l'imprégnation neuroleptique et un syndrome confusionnel.

Après l'arrêt de ces médications, les troubles disparaissent progressivement.

OBSERVATION N° 6

M. Claude P..., âgé de 39 ans, cadre dans une entreprise privée, est hospitalisé le 21 décembre 1971 sur les conseils de son médecin traitant pour un syndrome dépressif apparu depuis quelques semaines.

Dans les antécédents du malade on ne recueille aucun élément pathologique. Les troubles sont apparus il y a deux mois, caractérisés par des migraines, une asthénie physique et sexuelle.

Le malade est obsédé par son travail, craignant que celui-ci soit mal fait. Il existe également un conflit familial notamment avec son épouse.

Le diagnostic que l'on pose est alors celui de « décompensation d'une névrose de caractère au moment d'une promotion professionnelle ». Le traitement est le suivant :

LEVOMEPRMAZINE I.M.	2/jour
PROMETHAZINE I.M.	2/jour
CHLORPROMAZINE I.M.	2/jour
HEPTAMINOL I.M.	2/jour
ETYBENZATROPINE I.M.	2/jour

Le 23 décembre, le malade passe une nuit très agitée. Le diagnostic de confusion mentale se précise en quelques heures. Le malade est hébété, égaré, semble étranger à tout ce qui l'entoure, présente des phases d'agitation désordonnée ainsi que des tremblements généralisés.

Le traitement précité est arrêté. On prescrit, le matin : Perfusion I.V. de 500 cc de sérum glucosé isotonique avec six ampoules de MECLOFENOXATE.

A 17 h. 30, perfusion I.V. de 500 cc de sérum salé isotonique avec :

MEPROBAMATE	2 ampoules
PROCAINE	1 ampoule
MECLOFENOXATE	2 ampoules
NAFTIDROFURYL	1 ampoule
SOLURUTINE PAPAVERINE	1 ampoule
LANATOSIDE C	1 ampoule
ORNICETIL	10 grammes
VITAMINES B6, B12, 1A.	

Dans l'après-midi, on recueille de nouveaux éléments : la désorientation temporo-spatiale est totale, le malade fait des erreurs de date et de lieu (« Je suis dans un appartement depuis le 1^{er} juillet »), l'obnubilation est nette : — propos *incohérent*, cependant avec des bribes de phrases ayant trait à sa profession, aucune suite dans les idées. Le malade répond à côté des questions (par exemple il est incapable de dire s'il a mangé et ce qu'il a mangé) — déficit de l'activité perceptive : il est incapable d'exprimer ses désirs, il parle de sa femme comme si elle était près de lui.

Le malade paraît très anxieux par moment et son obnubilation subit des variations d'intensité dans le temps superposables aux variations de l'anxiété.

Le délire onirique est caractérisé par des hallucinations avec zoopsies (« Il y a des abeilles partout »), le malade essaie d'attraper « des petits animaux qui se déplacent sur son lit », augmentant ainsi son agitation.

Le diagnostic de délirium tremens est écarté après des recherches étiologiques.

Le 24 décembre, après une nuit moins agitée que la précédente, le malade réclame le journal, afin de s'assurer que sa femme et son fils n'ont rien eu dans un accident de voiture qu'il s'est imaginé. La désorientation s'estompe progressivement, le malade ne fait plus d'erreur sur la date actuelle. Cependant, le délire confuso-onirique persiste et certains thèmes professionnels y dominent (le malade désire retourner à son travail). Les hallucinations entraînent toujours un certain degré d'agitation.

Au point de vue physique, en dehors de l'insomnie, il existe une anorexie sub-totale, entraînant un état de déshydratation avec oligurie franche et constipation opiniâtre. La température s'est élevée à 38°3, la tension artérielle s'est abaissée à 11-8 et le pouls s'est accéléré à 140 (urée sanguine 0,38 g par litre).

Le traitement de la veille est poursuivi avec une couverture antibiotique (COLIMYCINE PENICILLINE intra-musculaire deux fois 2 millions d'unités par jour).

Le 25 décembre, l'état confusionnel s'estompe progressivement.

Le 27 décembre, le malade ne conserve aucun souvenir des troubles présentés ces derniers jours. L'épisode confusionnel a totalement disparu. Les perfusions sont arrêtées.

CONCLUSION.

Episode confusionnel aigu apparu à la suite d'un traitement par neuroleptiques. Après quatre jours de soins intensifs et suppression des neuroleptiques, les troubles ont totalement disparu.

OBSERVATION N° 7.

M^{me} L... Suzanne, âgée de 57 ans, mariée à un agriculteur, est hospitalisée le 5 février 1971 pour un syndrome délirant.

Dans les antécédents de la malade, on relève une première hospitalisation en 1970, pour « Etat dépressif réactionnel à des soucis familiaux ».

Lors de son entrée, la malade présente un délire bien extériorisé sur son mari, sa famille et les habitants du pays. La malade est très logorrhéique. Il n'existe pas d'hallucinations, ni de syndrome dépressif. Le traitement entrepris est le suivant :

HALOPERIDOL I.M.	3/jour
MEPROBAMATE I.M.	3/jour
HEPTAMINOL I.M.	3/jour

Après une dizaine de jours d'hospitalisation, on note une amélioration de l'état de la malade et la thérapeutique est administrée per os :

HALOPERIDOL	90 gouttes/jour
LEVOMEPROMAZINE	70 gouttes/jour
TRIHENXYPHENIDYLE 5	2/jour

L'état se stabilise mais il apparaît des périodes d'excitation délirante alternant avec des phases d'anxiété.

Le 27 février s'installe très progressivement un état de désorientation temporo-spatiale. La malade ne sait plus qui elle est, ni où elle est. Cet état s'accompagne de périodes d'agitation anxieuse, en relation, semble-t-il, avec des hallucinations visuelles. La malade pense reconnaître en nous des membres de sa famille.

Dans le service, elle déplace tous les objets qu'elle peut atteindre. Son expression est hébétée. Elle semble absente à tout ce qui l'entoure et ses gestes se font d'une manière automatique. La nuit est agitée, la malade veut, à plusieurs reprises, quitter son lit pour aller dans le couloir retrouver « des gens qu'elle dit connaître ».

Au point de vue organique, on ne retrouve aucune anomalie, tant sur le plan somatique que sur le plan biologique. Il existe simplement une anorexie totale pour les aliments et sub-totale pour les liquides.

Après arrêt de la thérapeutique neuroleptique et remplacement par :

MECLOFENOXATE I.M.	6/jour
MEPROBAMATE I.M.	3/jour

L'état reste stationnaire pendant quarante-huit heures puis l'évolution se fait progressivement vers la restitution à l'état antérieur.

La malade sort très améliorée le 15 avril 1971.

CONCLUSION.

Etat confusionnel apparu progressivement après thérapeutique par neuroleptiques. Régression progressive de cet état trois jours après arrêt de la thérapeutique. Pas de signes organiques.

OBS. N°	1	2	3	4
AGE	42 ans	40 ans	65 ans	20 ans
Diagnostic	Accès mélancolique	Syndrome dépressif	Psychose hallucinatoire	Schizophrénie
Produits reçus et posologie	Lévomépromazine : 50 mg/j Désipramine : 125 mg/j	Halopéridol : 10 mg/j Lévomépromazine : 100 mg/j	Désipramine : 200 mg/j Thioridazine : 200 mg/j	Lévomépromazine : 120 mg/j Fluphénazine : 300 mg/j
Médications associées	Dormalone : 1/j Trihexyphénidyle : 10 mg/j	Heptaminol : 4/j Etybenzatropine : 10 mg/j	Clorazépate dipotassique : 30 mg/j	
Autres troubles associés	Tachycardie Gâtisme urinaire	Anorexie Tachycardie Oligurie Constipation t° à 38°5	Syndrome neurologique	Apathie
Délai d'apparition de la confusion	18 jours	3 jours	3 mois	10 jours
Durée de la confusion	3 jours	3 jours	3 jours	5 jours
Evolution	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable

OBS. N°	5	6	7
AGE	67 ans	39 ans	57 ans
Diagnostic	Syndrome dépressif	Syndrome dépressif	Syndrome délirant
Produits reçus et posologie	Nortriptyline : 6 cps/j Dixyrazine : 45 mg Thioridazine : 60 mg/j	Lévomépromazine : 50 mg/j Chlorpromazine : 50 mg/j	Halopéridol : 90 mg/j Lévomépromazine : 70 mg/j
Médications associées	Hexapropymate : 1/j	Etybenzatropine : 10 mg/j Heptaminol : 2/j	Trihexyphénidyle : 10 mg/j
Autres troubles associés	Syndrome neurologique	Deshydratation Anorexie Oligurie Constipation t° 38°3	Anorexie
Délai d'apparition de la confusion	3 jours	2 jours	10 jours
Durée de la confusion	4 jours	4 jours	3 jours
Evolution	Favorable	Favorable	Favorable

ÉTUDE CLINIQUE

Notre étude consiste à dresser le tableau clinique de la confusion mentale, tel que nous l'avons rencontré au cours de nos observations, c'est-à-dire le tableau d'une bouffée confusionnelle d'origine toxique par des médicaments neuroleptiques ou antidépresseurs.

Nous verrons que ce tableau clinique revêt quelques particularités mais il n'en reste pas moins que la description de CHASLIN, faite en 1895 de la « confusion mentale primitive » reste valable (primitive signifiant que la confusion est le trouble fondamental, sans préjugé étiologique) et représente le syndrome commun de toutes les confusions, y compris la forme étiologique particulière qui fait l'objet de notre étude.

Le tableau clinique de la confusion mentale après thérapeutique neuroleptique est semblable au tableau clinique rencontré après thérapeutique antidépressive, tant au point de vue des signes de début que des signes cliniques de la période d'état et de l'évolution. Notre description sera donc valable pour les deux types de médicaments que nous avons employé.

MODE DE DEBUT.

Le trouble confusionnel survient le plus souvent après quelques jours de traitement. Le début peut être brutal, mais les formes progressives semblent les plus fréquentes.

Certains signes cliniques, qualifiés de signes de surdosage, peuvent être décelés : il s'agit essentiellement de phénomènes dysarthriques, accompagnés ou non d'un tremblement digital, d'une euphorie qui étonne.

C'est souvent en début de soirée ou en pleine nuit que le malade manifeste des troubles du comportement dont l'intensité augmente progressivement. On relève fréquemment une insomnie et son comportement peut être qualifié de « bizarre ». C'est ainsi qu'un sujet habituellement calme devient subitement violent pour redevenir apathique par la suite. Une fugue ou des errances sont des signes importants que l'on retrouve assez souvent et qui signifient que les sensations internes du sujet sont mêlées, attestant du trouble de sa synthèse mentale. Il s'ajoute habituellement une anorexie.

Assez rapidement, après un délai variant de quelques heures à quelques jours, le malade entre dans la période d'état.

PERIODE D'ETAT.

— L'ASPECT DU MALADE.

● Son faciès exprime l'égarement, l'hébétude. Son regard est hagard, lointain, flou. Le sujet paraît absent à tout ce qui l'entoure. (Obs. nos 6 et 7).

● Le comportement est variable. Tantôt le malade est figé, ses mouvements sont lents, incertains et inadaptés. Il est incapable d'accomplir les gestes élémentaires de la vie. Tantôt le malade présente une agitation désordonnée et ses propos n'ont pas de suite logique. (Obs. n° 3). Il existe un risque de fugue ou de défenestration imposant une surveillance stricte.

Par instant, la lucidité semble revenir et le malade paraît alors très anxieux, se posant des questions sur son état et sur ce qui l'entoure : « Que se passe-t-il ? Où suis-je ? »

— LES SIGNES PHYSIQUES.

L'obnubilation confusionnelle, symptôme essentiel, consiste dans « l'incapacité d'opérer une synthèse et une différenciation suffisante des contenus psychiques ».

Elle est caractérisée par :

— la labilité et la fugacité de l'attention.

— le déficit de l'activité perceptive.

— le déficit des capacités de réflexion, de concentration, du jugement. Le malade est incapable de reconnaître le monde extérieur, d'où ses sensations d'étrangeté et de terreur.

Il peut exister des troubles cénestopathiques et un sentiment de dépersonnalisation.

L'intensité de cette obnubilation est variable dans le temps, expliquant les phases de perplexité anxieuse coïncidant avec une certaine reprise de la conscience. (Obs. N° 6).

La désorientation temporo-spatiale est un signe pathognomonique de la confusion mentale. Le malade ne sait ni la date, ni le lieu et il se perd dans ses déplacements. Les fausses reconnaissances sont un signe constant.

Il existe une amnésie de fixation et les souvenirs anciens sont difficilement retrouvés. Lorsque l'épisode confusionnel sera passé, le malade ne se souviendra pas de sa maladie.

Le délire onirique. C'est un mode de pensée proche du rêve, dans lequel se mêlent hallucinations et illusions.

Ce délire onirique réalise un délire mobile, kaléidoscopique, avec hallucinations visuelles mais aussi auditives, kinesthésiques et des sensations cutanées ou interoceptives.

Ces hallucinations peuvent revêtir des thèmes variés, professionnels (Obs. n° 5), mystiques, etc..., et il est fréquent de retrouver des scènes terrifiantes, avec cauchemars affreux et zoopzies (Obs. n° 6).

Ce délire mobile entraîne l'adhésion totale du sujet qui y participe activement, pouvant déclencher des réactions graves de la part du malade.

Certains éléments réels du monde extérieur peuvent faire partie du délire onirique car une certaine perception altérée de l'environnement subsiste.

— LES SIGNES ORGANIQUES.

Le syndrome d'atteinte organique existant dans la confusion mentale d'origine toxique par neuroleptiques et antidépresseurs ne revêt pas une importance considérable.

On relève une altération plus ou moins sensible de l'état général en relation avec un état de déshydratation et une anorexie plus ou moins complète. « Le confus ne boit pas spontanément ». Il existe une constipation (Obs. nos 2 et 6), la langue est saburrale ou rôtie.

La fièvre est quasi-constante, le plus souvent irrégulière, aux alentours de 38°5. Elle s'explique par le dérèglement neuro-végétatif. Le pouls est très souvent accéléré, vers 100 pulsations à la minute. La tension artérielle est variable. L'oligurie est de règle, associée souvent à une incontinence (Obs. n° 1).

L'examen neurologique montre des réflexes vifs et polycinétiques. Il peut exister des phases d'hypertonie alternant avec des phases d'hypotonie. Il existe souvent des signes de la série extra-pyramidale, faisant partie des effets secondaires des neuroleptiques.

En ce qui concerne le syndrome biologique, nous n'avons pas relevé de perturbations importantes, tout au moins pour les examens de laboratoire susceptibles d'être pratiqués dans un hôpital psychiatrique. En particulier les taux de l'urée sanguine et de la glycémie sont restés normaux.

FORMES SYMPTOMATIQUES.

Nous insistons sur deux formes fréquemment rencontrées :

1^o La forme hallucinatoire (Obs. nos 1, 3 et 7), dans laquelle l'onirisme est prédominant.

Elle comprend de nombreux tableaux cliniques, depuis les propos incohérents jusqu'au tableau évoquant le délirium tremens (Obs. n^o 6).

2^o La forme stuporeuse, dans laquelle l'obnubilation, l'inertie et le mutisme sont prédominants. (Obs. n^o 5).

EVOLUTION.

En dehors du facteur étiologique, il semble que le « terrain » sur lequel la bouffée confusionnelle se déclare ait une importance dans l'évolution.

En règle générale, l'évolution se fait vers la guérison, avec restitution à l'état antérieur. La confusion persiste environ de deux à cinq jours, puis progressivement l'état s'améliore. Les différents signes psychiques s'estompent et le malade reprend une conscience normale, tout en gardant une amnésie pour les faits passés.

Parallèlement, l'anorexie disparaît et la diurèse redevient normale. La courbe thermique se normalise et la courbe tensionnelle se stabilise.

Nous n'avons pas observé d'idées fixes post-oniriques. De même, nous n'avons jamais observé de rechutes après une telle bouffée confusionnelle.

Cependant, chez les sujets âgés, on devra se méfier d'une évolution traînante avec la possibilité de voir s'installer des troubles mnésiques plus ou moins importants.

DIAGNOSTIC.

A) DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic suit deux étapes : d'abord reconnaître le syndrome confusionnel puis en préciser l'étiologie.

Il s'agit d'un trouble caractérisé par des signes psychiques :

- l'obnubilation de la conscience,
- la désorientation temporo-spatiale,
- le délire onirique,
- et des signes physiques variables.

L'étiologie médicamenteuse (neuroleptiques ou antidépresseurs) est retrouvée par le fait qu'il s'agit d'un sujet traité à l'aide de ces médicaments, pour une maladie mentale.

L'accès confusionnel survient quelques jours après le début du traitement, il s'installe parfois brutalement en quelques heures, le plus souvent le soir ou pendant la nuit. Il dure quelques jours et comprend tous les symptômes de la « confusion mentale primitive ».

Il existe, le plus souvent un état de sub-excitation, en liaison avec l'onirisme, moins angoissant d'ailleurs que l'onirisme de type alcoolique.

Les signes généraux sont discrets, mais une certaine déshydratation est fréquente au début de l'accès.

Après l'arrêt des thérapeutiques responsables, l'accès confusionnel s'épuise et il y a restitution « ad integrum ». Il persistera, néanmoins, une amnésie pour les faits qui se sont déroulés lors de cet accès de confusion.

B) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

a) Le principal diagnostic à éliminer est celui de la bouffée délirante polymorphe. Elle comporte un délire très riche, mais contrairement à la confusion mentale, il s'agit d'un délire non onirique et, d'autre part, le malade reste en contact avec le monde extérieur.

Certains cas sont plus difficiles, car il peut exister des variations du niveau de conscience.

b) Une fois le diagnostic de confusion mentale fait, il conviendra d'éliminer les autres étiologies possibles de la confusion :
Les confusions mentales d'origine toxique :

Les confusions mentales d'origine alcoolique :

— Le delirium tremens sera éliminé par la notion d'une intoxication alcoolique chronique. L'état confuso-onirique s'accompagne de signes physiques marqués (sueurs, oligurie, température élevée).

— Le délire subaigu alcoolique comporte également un état confuso-onirique, mais les signes physiques sont discrets. On recherchera aussi des signes d'éthylisme chronique.

— Les encéphalopathies carentielles des alcooliques chroniques seront facilement éliminées :

— Le syndrome de Korsakoff, dont le début est souvent progressif et qui comprend en plus des troubles psychiques, une polynévrite.

— L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, qui comprend en plus de la confusion mentale, des troubles neurologiques : syndrome extra-pyramidal, troubles de l'équilibre, nystagmus, paralysie des nerfs oculomoteurs.

Parmi les autres étiologies toxiques possibles, il conviendra d'éliminer une confusion due aux stupéfiants, surtout s'il s'agit d'un adolescent ou d'un adulte jeune, ainsi que les confusions par l'oxyde de carbone, le tétrachlorure de carbone, les organo-phosphorés.

Mis à part les deux classes de médicaments qui nous intéressent : les neuroleptiques et les antidépresseurs, il faudra se rappeler que d'autres médicaments sont susceptibles de provoquer une confusion mentale : il s'agit des corticoïdes, des barbituriques et de certains antibiotiques.

Les troubles métaboliques peuvent être à l'origine d'une confusion mentale.

Nous les rencontrons dans :

— L'insuffisance hépatique (hépatite aiguë. Encéphalopathie porto-cave qui s'accompagne d'hyperammoniémie).

— L'hyperthyroïdie.

— La porphyrie aiguë, intermittente, qui comporte outre une confusion mentale, des paralysies périphériques, des manifestations douloureuses abdominales et des urines rouges.

— Les troubles du métabolisme glucidique. Un syndrome hypoglycémique peut s'accompagner de confusion mentale. Il en est de même du diabète compliqué (acidocétose, précoma hyperosmolaire).

— Les troubles hydroélectrolytiques, que l'on rencontre dans l'insuffisance surrénale aiguë.

Les confusions mentales d'origine infectieuse.

Toutes les maladies infectieuses peuvent être responsables de confusion mentale. On les rencontre plus fréquemment aux âges extrêmes de la vie et lors d'un syndrome malin.

Parmi les plus fréquentes, notons : la grippe, la fièvre typhoïde, les septicémies, la brucellose, le paludisme.

Les états confusionnels « neurologiques ».

— Les traumatismes craniens. La confusion peut être précoce ; elle peut être secondaire (hématome sous-dural) ou encore tardive.

— Les tumeurs cérébrales, notamment celles de la base qui donnent fréquemment des manifestations psychiques.

— L'épilepsie. Un état confusionnel peut apparaître de façon isolée chez l'épileptique, de même qu'il peut se rencontrer dans les suites de crises de type grand mal.

— Les méningites et les encéphalites.

— Les troubles vasculaires cérébraux.

Enfin, citons les confusions mentales puerpérales et endocriniennes, ainsi que les confusions mentales dites émotives ou indéterminées.

ESSAI DE COMPRÉHENSION DE CES ACCIDENTS

FREQUENCE.

Les confusions mentales au cours des thérapeutiques par les médicaments neuroleptiques et antidépresseurs sont relativement peu fréquentes, encore que nombre d'entre elles ne doivent pas être publiées : elles représentent l'une des formes médicamenteuses de confusion mentale, à côté des confusions déclenchées par les antibiotiques, les corticoïdes et le disulfiram.

Les publications traitant de ce sujet ne donnent que très rarement des études statistiques satisfaisantes.

ANGST et HICKLIN estiment que des « manifestations délirantes » s'observent chez des malades traités par neuroleptiques et/ou antidépresseurs dans la proportion de 1 à 3 %. Par comparaison, ils comptent que 3 % des malades traités par corticoïdes présentent des troubles psychiatriques.

ANATH et COLL. (dans Canadian Medical Association JL) estiment que la chlorpromazine a été administrée à environ 500 millions de malades dans le monde et que les complications psychiatriques de ce médicament sont de l'ordre de 1 %.

Robert K. DAVIES and COLL. estiment que les réactions confusionnelles chez des malades ayant reçu des antidépresseurs sont de l'ordre de 13 % des cas.

The Geigy Pharmaceutical Company's a publié en 1967 une étude portant sur 754 cas. Les réactions confusionnelles représentent 1,5 % des cas.

Nos sept cas ont été observés dans le service du Docteur MARGAT dans un délai de trois ans. Cette période correspond à 1.800 hospitalisations et on estime que 80 % des malades ont reçu des neuroleptiques et/ou des antidépresseurs. Par conséquent, le pourcentage de confusions à la suite de ces traitements est de l'ordre de 0,5 %.

ROLE DES FACTEURS FAVORISANTS.

L'âge :

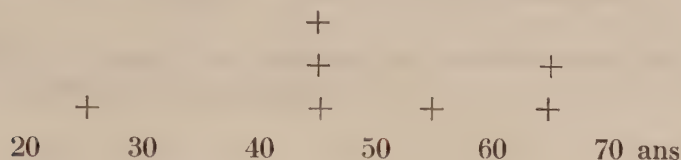
Les auteurs, dans leur ensemble, sont unanimes pour reconnaître que ces confusions sont plus fréquentes chez les sujets âgés.

Les troubles vasculaires cérébraux des sujets âgés sont probablement à l'origine de cette différence de répartition suivant l'âge.

C'est ainsi que CAZZULLO rappelle les bouffées délirantes hallucinatoires et les réactions confusionnelles ou confuso-oniriques qu'il a observées chez des malades âgés ou ayant des perturbations vasculaires, lorsqu'on est en train de les traiter avec l'imipramine, l'iproniazide ou, dans quelques cas, avec l'amitriptyline.

Pour ROBERT K. DAVIES, la relation entre l'âge du sujet et son état confusionnel est significative. Il estime que 13 % des malades ayant reçu des antidépresseurs ont des réactions confusionnelles. Il constate alors que ce pourcentage s'élève à 35 %, s'il considère uniquement les sujets âgés de plus de 40 ans.

Nos observations confirment ce facteur favorisant puisque six malades sur sept ont un âge compris entre 40 et 70 ans.



Pour HELMCHEN et HIPPIUS, « il est possible que la tension artérielle s'abaisse au-dessous du niveau nécessaire pour une irrigation cérébrale satisfaisante, du fait de l'hypotension pharmacogène ».

Le sexe :

Certains auteurs, tels que ANGST et HICKLIN ont avancé que le sexe masculin était plus fréquemment atteint que le sexe féminin.

Pour Robert K. DAVIES, le sexe ne semble pas avoir d'importance.

Pour notre part, sur sept observations, nous recueillons trois cas concernant des femmes et quatre cas concernant des hommes et nous considérons que ces chiffres ne permettent pas d'affirmer la prédominance d'un sexe sur l'autre.

Les troubles psychiatriques :

Nous avons rencontré des accidents confusionnels à la suite du traitement d'affections psychiatriques aussi diverses que sont l'accès mélancolique, le délire chronique, la schizophrénie ou un syndrome dépressif.

Il est intéressant de remarquer que ces accidents se sont révélés à l'occasion d'une poussée évolutive de la maladie de base (c'est le cas pour la schizophrénie, obs. n° 4, ou le délire hallucinatoire chronique, obs. n° 3) ou lors d'une affection psychiatrique passagère à caractère aigu tel que l'accès mélancolique (obs. n° 1) ou le syndrome dépressif réactionnel (obs. nos 2, 5 et 6).

Ces complications peuvent trouver leur explication dans le fait que la thérapeutique est appliquée dans ces cas précis d'une façon rapide et à fortes doses, le plus souvent d'ailleurs, par voie injectable.

De plus, s'il s'agit d'un sujet âgé, les conditions sont plus favorables pour voir apparaître de tels accidents.

Les intoxications exogènes :

Parmi les facteurs favorisants, les intoxications chroniques telles que l'alcoolisme jouent un rôle prépondérant. Il est certain que l'intoxication éthylique étant la première pourvoyeuse de confusions mentales d'origine toxique, une thérapeutique neuroleptique ou antidépressive à fortes doses et mal contrôlée, sur un terrain si favorable, sera à l'origine de **confusions** d'une façon beaucoup plus fréquente.

Ainsi pour GINESTET et GOUJET, « il convient d'être très prudent dans l'indication et dans la posologie de tous les neuroleptiques dans ces cas et bien souvent un traitement tranquilisant par voie injectable et une réhydratation convenable donnent de meilleurs résultats à moindre risque ».

Les lésions cérébrales :

Un autre facteur favorisant dans l'éclosion de ces manifestations confusionnelles semble être l'existence de lésions cérébrales dans les antécédents du malade âgé.

HELMCHEN et HIPPIUS expliquent ainsi certains syndromes confusionnels avec troubles mnésiques s'installant à bas bruit.

La confusion est croissante et la désorientation temporo-spatiale est plus ou moins complète. Ces manifestations ne s'accompagnent pas de symptômes d'irritation végétative (crises sudorales, état congestif, tachycardie, variations tensionnelles).

Ainsi, les facteurs individuels jouent un rôle essentiel dans l'apparition de ces confusions.

ROLE DES TRAITEMENTS ASSOCIES.

1° Il est admis que l'association de barbituriques à certains neuroleptiques, que l'on réalise dans certaines cures de sommeil, est un facteur non négligeable dans l'apparition d'une confusion.

2° De même, il est une association réalisée de façon exceptionnelle à l'occasion de cures vermifuges, qui constitue un risque d'accident.

Il s'agit de l'association d'un neuroleptique phénothiazinique et de la pipérazine. « A l'occasion de cures vermifuges à la pipérazine, les décompensations délirantes surviennent avec une fréquence qui dépasse le seuil du fortuit lorsque l'anthelminthique est administré pendant un traitement avec un médicament tricyclique ».

3° Certains auteurs ont insisté sur le facteur favorisant que constitue l'association d'une chimiothérapie psychiatrique avec d'autres médicaments ayant une action sur le système nerveux central.

Ainsi pour HELMCHEN et HIPPIUS, « le risque d'une décompensation délirante s'accroît si les médicaments psychotropes sont associés à d'autres drogues agissant sur le système nerveux central. Les exemples les mieux connus en sont les associations de neuroleptiques et/ou d'antidépresseurs avec des agents antiparkinsoniens et, d'autre part, avec des sédatifs et des hypnotiques. »

Robert K. DAVIES rapporte que sur vingt sujets ayant présenté un épisode confusionnel à la suite d'un traitement antidépresseur, onze d'entre eux avaient reçu des antiparkinsoniens. Il s'agissait de doses modérées de l'ordre de 1 à 3 mg par jour.

Dans ces cas, on ne note pas de signes neurologiques de nature extrapyramidale.

Bien que l'on ne puisse pas affirmer que ces agents antiparkinsoniens soient des facteurs déterminants dans le développement d'un état confusionnel, il paraît bien qu'ils soient des éléments favorisants lorsqu'ils sont associés à une médication psychotrope.

Dans nos observations personnelles, nous relevons que ces agents anti-parkinsoniens sont associés au cours de quatre traitements sur un total de sept.

4° Une particulière attention doit être réservée à l'association d'un inhibiteur de la mono-amine oxydase avec l'imipramine ou un dérivé, qui peut être à l'origine d'accidents dramatiques parfois mortels, et comprenant des états d'agitation avec confusion mentale et crises végétatives intenses.

Devant ce risque, le délai de quinze jours entre la prescription d'un I.M.A.O. et d'un dérivé imipraminique doit être considéré comme une règle formelle.

LES FACTEURS DECLENCHANTS.

Deux facteurs semblent déterminants dans l'apparition d'une confusion mentale après thérapeutique neuroleptique et/ou antidépressive. Il s'agit, d'une part, d'une forte dose de médicaments et, d'autre part, des variations brutales dans la posologie.

On peut dire, de façon générale, que les manifestations confusionnelles apparaîtront d'une façon d'autant plus fréquente que la dose médicamenteuse sera plus forte et que la posologie variera brutalement.

Il est préférable par conséquent d'instituer un traitement dont la posologie sera progressive et plus particulièrement chez le sujet âgé.

La surveillance devra être rigoureuse les premiers jours du traitement, période pouvant être considérée comme dangereuse au point de vue thérapeutique.

Cependant, il ne s'agit pas d'une mesure écartant tout risque, car des états confusionnels ont été observés pour des doses très faibles, de l'ordre de 15 à 30 mg d'amitriptyline, et des doses de 25 à 125 mg de Chlorimipramine I.V.

En ce qui nous concerne, nous avons remarqué que ces troubles psychiatriques secondaires survenaient souvent à l'occasion d'un traitement administré par voie injectable, parfois même pour des posologies usuelles.

Nos observations révèlent également que le risque confusionnel est plus fréquent lorsque la thérapeutique antidépressive est associée à un neuroleptique sédatif (ainsi dans nos sept observations nous relevons cinq cas d'association à la lévomépromazine).

Lorsque l'on sait que l'on associe fréquemment un sédatif lors d'une cure antidépressive afin de parer à un éventuel risque suicidaire, on comprend mieux que le risque confusionnel soit par ailleurs augmenté.

PATHOGÉNIE

Un essai d'approche pour l'explication des phénomènes psycho-pathologiques qui nous intéressent se heurte à de nombreuses difficultés, au premier rang desquelles se trouve l'impossibilité d'étudier sur l'animal des réactions qui ne s'observent ou qui ne peuvent s'exprimer que chez l'homme.

Chaque médicament, avant de pouvoir être utilisé en clinique, doit répondre à certains critères, dont l'un des principaux est la faible toxicité ou l'absence de toxicité. Pour réaliser cette étude, les pharmacologues ont recours à l'expérimentation animale, qui permet dans une large mesure de donner des renseignements sur la réelle valeur du produit.

Mais certaines données sont difficilement transposables de l'animal à l'homme du fait que celui-ci présente un organisme plus complexe et plus sensible. De plus, certaines réactions, en particulier celles se produisant sur le psychisme ne peuvent être perçues et étudiées que chez l'homme.

Les médications psychiatriques ne peuvent, d'autre part, être jugées réellement, tant au point de vue thérapeutique que de l'étude des effets secondaires, que si elles opèrent sur un organisme malade et plus encore sur un être humain psychiquement malade, écartant ainsi la possibilité d'une expérimentation animale valable dans ce domaine.

Divers auteurs ont tenté d'expliquer par quel mécanisme ces troubles psycho-pathologiques pouvaient survenir à la suite d'un traitement par des médicaments psychotropes.

Certaines théories sont assez éloignées, mais presque toutes peuvent trouver leur place dans l'une des trois explications proposées par HELMCHEN et HIPPIUS : les symptômes observés au cours du traitement peuvent être dus à des « facteurs morbogènes » ou à des « facteurs pharmacogènes » ou à l'association de ces deux facteurs.

1^{re} EXPLICATION : « LES SYMPTOMES MORBOGENES. »

Les symptômes que l'on observe au cours du traitement sont des symptômes de la maladie de base. Le traitement n'intervient pas dans l'apparition des troubles.

Il ne nous paraît pas possible de faire entrer dans ce cadre les confusions que nous avons observées ; aucun élément confusionnel ne pouvant trouver sa place dans la séméiologie des maladies de base ayant servi à notre étude.

2^e EXPLICATION : « LES SYMPTOMES PHARMACOGENES. »

Le trouble psycho-pathologique observé, représenté dans notre étude par la confusion, est le seul fait du médicament employé, qui produit des effets psychiques indésirables : les symptômes pharmacogènes. La maladie de base n'est pas responsable de ce trouble.

Il a été remarqué que ces troubles n'ont pas la même intensité selon le médicament employé.

Pour LAMBERT, ce sont les neuroleptiques sédatifs qui donnent le plus souvent des troubles du type confusionnel ou confuso-onirique avec désorientation tandis que les neuroleptiques incisifs qui provoquent l'émergence de troubles psychotiques s'accompagnent rarement de confusion.

LAMBERT conçoit le mode d'action des neuroleptiques en se basant sur le concept de la désafférentation.

La désafférentation étant la diminution ou la suppression des influx sensitivo-sensoriels arrivant à l'encéphale, quelle qu'en soit l'origine et quelles que soient les conditions dans lesquelles a lieu la privation.

On constate qu'il existe un rapport inverse entre onirisme et stimulations exteroceptives. « C'est ainsi que des confus, des alcooliques notamment, vivent des expériences anxieuses hallucinatoires ou oniriques réactivées par l'obscurité et la contention, et à l'inverse ils peuvent cesser d'avoir des troubles, complètement quoique momentanément, par des injonctions verbales fortes, c'est-à-dire par une stimulation extérieure et aussi dans un autre style d'expression, par une prise de contacts relationnels qui évoque une expérience inverse à celle de l'isolement sensoriel. »

L'explication d'une certaine activité paradoxale des drogues psychotropes réside dans l'extension originale du concept de désafférentation. Les neuroleptiques provoquent une désafférentation du sujet et la sélection sensorielle est compromise.

Ainsi, « certaines drogues peuvent avoir une action désafférentante et provoquer une fantasmatisation pouvant aller jusqu'à l'onirisme ou au délire ».

Le fait de priver un individu de perceptions, ou les lui réduire par des drogues psychotropes sédatives, n'aboutit pas à éteindre ses représentations mentales, mais quelquefois à les exacerber, toujours à les modifier.

Il semble par ailleurs que l'intensité de l'effet anticholinergique soit parallèle à l'effet confusionnel.

Pour GINESTET et GOUJET, qui ont étudié plus particulièrement cet aspect du problème pathogénique sur les antidépresseurs, il y aurait une relation entre les propriétés anticholinergiques et le risque confusionnel.

D'autre part, pour ces auteurs, les propriétés sédatives de ces médicaments ne possèdent qu'un lien assez lâche avec le risque confusionnel : c'est ainsi que l'imipramine et l'amitriptyline, qui possèdent le plus gros risque confusionnel, ont des propriétés anticholinergiques très marquées et des propriétés sédatives peu marquées.

Pour HELMCHEN et HIPPIUS, les troubles psychiques secondaires sont essentiellement provoqués par les neuroleptiques à effet moyen ayant une activité anticholinergique et une légère action antidépressive.

Au contraire, les neuroleptiques utilisés dans le traitement des délires, tel que l'Halopéridol, sont des neuroleptiques incisifs, sans propriétés anticholinergiques et ayant un pouvoir dépresseur.

ANGST explique ces troubles provoqués par les médicaments, par un surdosage, par la combinaison de drogues psychotropes à effet anticholinergique, essentiellement la scopolamine et les antiparkinsoniens.

Ainsi, à la lumière de toutes ces observations, il paraît possible de dire que :

— Pour les NEUROLEPTIQUES, le pouvoir confusionnel est lié à leur effet sédatif, à leur action anticholinergique, à leur action « antidépressive » lorsqu'ils sont employés à faible dose.

— Pour les ANTIDEPRESSEURS, le pouvoir confusionnel est lié principalement à l'effet anticholinergique et accessoirement à l'effet inhibiteur.

3^e EXPLICATION : LES SYMPTOMES OBSERVES SONT LE FAIT D'UNE ASSOCIATION DE FACTEURS MORBOGENES ET PHARMACOGENES.

Par là, on peut trouver l'explication des confusions mentales accompagnant des réactivations psychotiques lors d'un traitement neuroleptique.

La confusion de notre observation n° 4 nous paraît compréhensible de cette façon.

C'est au moment d'une forte activité de la maladie de base, ayant nécessité l'hospitalisation, que la confusion est apparue après mise en route du traitement neuroleptique.

VISSER semble adopter cette théorie : il explique ces réactions secondaires comme étant « la complication d'un traitement résultant d'une prédisposition individuelle ».

★ ★

En dehors de ces explications, CAZZULLO donne une origine extra-pharmacologique aux effets psychiques secondaires produits par les médicaments psychotropes.

Ces effets psychiques seraient liés aux particularités individuelles du substratum somato-psychique sur lequel la drogue développe son action.

★ ★

A partir de ces différentes explications, il nous paraît que les manifestations confusionnelles que nous avons observées sont le résultat de l'action prédominante de facteurs pharmacogènes, c'est-à-dire de l'action propre des thymoanaleptiques et des neuroleptiques.

A cela s'ajoutent les facteurs morbogènes, dont l'importance est variable selon la maladie de base traitée.

Par ailleurs, les facteurs individuels que nous avons classés parmi les facteurs favorisants ont une importance certaine.

INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE

Provocation d'une confusion mentale dans un but thérapeutique.

Nous avons vu qu'une confusion mentale survenant au cours d'un traitement par des neuroleptiques ou des antidépresseurs, pouvait être interprétée comme le signe d'une réactivation des symptômes de la maladie de base.

Allant plus loin dans leurs déductions, certains auteurs ont pensé que l'apparition de la confusion mentale en tant qu'effet secondaire devait provoquer un remaniement des structures psychiques de l'individu, d'où l'idée de déclencher une confusion mentale dans un but thérapeutique.

En 1958, BROUSSOLLE et Coll. reconnaissaient que cette idée de « mettre un malade dans un état confusionnel aigu ou subaigu, dans l'espoir de modifier la structure profonde de la psychose n'était pas neuve ».

Le but poursuivi est « d'obtenir un accès d'une assez grande durée pour modifier la psychose en profondeur ».

BROUSSOLLE a utilisé cette méthode sur une malade de 49 ans, cyclothymique, dont les crises maniaques se répétaient invariablement tous les mois depuis des années.

La malade a reçu de très fortes doses de neuroleptiques (jusqu'à 625 mg/j de prochlorpérazine). Au plus fort de l'accès, il est noté : « une sorte de coma, où les constantes végétatives se maintiennent à un rythme normal, où les réflexes restent tous présents quoique plus faibles dans leur ensemble, et où la vigilance est relativement réduite : la lumière ne donne rien, le son fort donne quelques grognements, la sensibilité superficielle est impossible à étudier. Le stimulus douloureux reste actif. La malade est nourrie par gavage. Elle est incontinente ».

La profondeur de l'accès confuso-onirique a été appréciée par l'électroencéphalogramme.

A la suite de cet accès confuso-onirique, l'état de la malade s'est amélioré de façon inattendue et BROUSSOLLE constate que : « La création d'un état expérimental confuso-onirique par de fortes doses de prochlorpérazine administrées pendant un temps relativement long a permis la stabilisation d'une malade jusque-là désespérante, présentant des accès mensuels, et qui, depuis cinq mois, ne présente aucun signe de rechute maniaque et aucun symptôme qu'on puisse qualifier de **dépressif**. »

DUBOIS, CHAUDERLOT et DACHARRY constatent que « dans deux observations parallèles d'états dépressifs prolongés traités l'un par l'imipramine et l'autre par le nialamide à fortes doses, l'amélioration ne survient qu'après une phase de confusion quasi-stuporeuse, avec apparition d'ondes lentes à l'E.E.G. ; à partir de ce moment, la thérapeutique médicamenteuse put être suspendue, et la guérison se maintint de façon apparemment définitive ». Les auteurs rapprochent le mécanisme qui peut être invoqué ici de celui de la convulsivothérapie.

Ces études nous paraissent très intéressantes et le succès semble indéniable. Elles rejoignent les tentatives effectuées par les Anglo-Saxons qui ont employé les psycho-dysléptiques pour obtenir « un remaniement des énergies et structures internes du sujet ».

Cependant, il nous semble que l'application de ces méthodes sur un plan thérapeutique ne soit pas souhaitable.

Bien que l'accès confuso-onirique décrit par BROUSSOLLE ait évolué de façon satisfaisante, aucun signe ne pouvait donner l'assurance de la réversibilité des troubles.

L'accès confuso-onirique que l'on provoque pour modifier la structure profonde de la psychose doit atteindre une telle intensité, d'ailleurs proche du coma, qu'il est facile de penser qu'il existe un risque important et imprévisible.

Donc une telle thérapeutique ne nous paraît pas applicable de façon systématique, car rien ne permet de diriger l'évolution du tableau clinique lorsque la confusion est installée.

COMPARAISON ENTRE L'ÉTAT CONFUSIONNEL CRÉÉ PAR LES PSYCHOTROPES ET L'ÉTAT CONFUSIONNEL CRÉÉ PAR LA SISMOTHÉRAPIE

La sismothérapie consiste à provoquer artificiellement une crise d'épilepsie dans un but thérapeutique. Les indications de l'électrochoc sont bien précises : états dépressifs, bouffées délirantes et aussi les états maniaques, la schizophrénie, les délires chroniques.

La confusion qui suit un traitement sismothérapique apparaît dès le troisième ou le quatrième choc. Cette confusion devient constante après le huitième ou le neuvième choc.

Il s'agit d'une confusion pure, dans laquelle la désorientation temporo-spatiale prédomine et où les troubles mnésiques sont progressifs. La composante onirique est souvent absente dans cette confusion post-sismothérapique, au contraire des confusions créées par les psychotropes.

D'un point de vue électroencéphalographique, les altérations du tracé qui suivent un électrochoc sont très fugaces et disparaissent après vingt-quatre heures. La survenue d'un accès confusionnel sera démontrée par une activité lente et imposera l'interruption du traitement.

Il est admis qu'après une longue série d'électrochocs, la normalisation du tracé E.E.G. se fait dans un délai de un mois.

En résumé, l'association fréquente de la sismothérapie et des médicaments psychotropes devra toujours faire redouter le risque confusionnel avec les complications et les séquelles toujours possibles.

TRAITEMENT

Le diagnostic de confusion mentale par neuroleptiques ou par anti-dépresseurs ayant été fait, on devra envisager le traitement en sachant que la confusion mentale constitue une urgence médico-psychiatrique.

En premier lieu, il s'agit soit de diminuer les doses du médicament responsable, soit le plus souvent d'arrêter son administration.

Nous avons vu que l'évolution spontanée, après arrêt de la thérapeutique responsable, se faisait le plus souvent vers la « restitution ad integrum » en quelques jours.

Néanmoins, une surveillance stricte en milieu hospitalier est toujours nécessaire afin de prévenir des accidents possibles : le malade doit être protégé contre lui-même : risque de fugue, de chute, de défenestration, etc... La contention du malade vera être évitée et la chambre devra être éclairée la nuit, car l'obscurité aggrave l'onirisme.

Le traitement est essentiellement symptomatique : une réhydratation sera effectuée de préférence par voie orale, en faisant boire chaque jour de deux à quatre litres d'eau, de bouillons ou de jus de fruits.

Parfois, les perfusions intra-veineuses seront nécessaires pour remédier aux pertes d'eau et au refus de boire du malade : on perfusera un à deux litres de liquides par jour, dont la composition variera selon l'état clinique et les résultats des examens complémentaires. A cela s'ajoutera la nécessité d'obtenir un équilibre ionique satisfaisant.

On peut réaliser une association de sérum glucosé, de sérum physiologique et d'acides aminés.

En cas d'hypokaliémie ou de signes électro-cardiographiques, on ajoutera du chlorure de potassium. En cas d'hyperexcitabilité neuromusculaire, on ajoutera du magnésium et du calcium.

Un traitement métabolique de fond pourra être entrepris dans les cas sévères où le terrain est vulnérable. Il s'agit d'apporter des vitamines des groupes B et C, ainsi que des extraits hépatiques et des anabolisants.

Comme thérapeutique d'appoint, on prescrira une couverture antibiotique lorsque la température est supérieure à 38°, car il s'agit de malades très fragiles à toute agression microbienne. On utilisera enfin très largement le MECLOFENOXATE (Lucidril) qui possède de remarquables propriétés neuro-analeptiques.

Les analeptiques circulatoires devront parfois être utilisés.

A la suite de la suppression du médicament responsable de confusion mentale et de la mise en route du traitement précédent, la rémission totale s'opère rapidement et en quelques jours les signes cliniques, psychiques et organiques disparaissent.

CONCLUSION

A propos de sept cas de confusions mentales observés au cours de traitements par des médicaments neuroleptiques ou antidépresseurs, il nous a paru intéressant d'étudier les principales caractéristiques de ces accidents secondaires.

Il s'agit d'un accident relativement rare mais auquel il faut savoir penser lorsqu'une thérapeutique par médicaments neuroleptiques ou antidépresseurs est entreprise.

L'apparition de la confusion mentale est favorisée par un terrain particulier où l'on retrouve l'âge avancé, les troubles vasculaires cérébraux, l'alcoolisme.

Les facteurs déclenchants semblent être, d'une part, une forte dose de médicaments et, d'autre part, des variations brutales dans leur posologie.

Ces manifestations confusionnelles sont le résultat de l'action prédominante du médicament employé ; les symptômes de la maladie de base n'ayant qu'une importance mineure. Par ailleurs, les traitements associés, en particulier les antiparkinsoniens, ont un rôle important dans l'apparition de ces confusions.

Cliniquement, cette confusion apparaît après quelques jours de traitement. Elle s'installe généralement en quelques heures et persiste trois à quatre jours après l'arrêt de la thérapeutique responsable.

Tous les grands signes de la confusion mentale sont présents :

- L'obnubilation de la conscience,
- La désorientation temporo-spatiale,
- Le délire onirique,

auxquels s'associent des signes organiques d'importance variable, où prédomine la déshydratation.

Le diagnostic est relativement facile. Le pronostic et l'évolution sont favorables. Aucune séquelle ne persiste, sauf une amnésie de l'accès confusionnel.

Du point de vue thérapeutique, après suppression du médicament responsable, on procèdera à une rééquilibration hydro-électrolytique et énergétique, à laquelle on adjoindra des antibiotiques, des tranquillisants et des neuro-analeptiques.

Dans tous les cas, l'hospitalisation paraît souhaitable.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANATH (J.V.), BAN (T.A.) et LECHMANN (H.E.).
Toxic Psychotic Syndrome associated with Chlorpromazine Administration.
— Can. Med. Assoc. Jl. 1970, 102, 643.
2. ANGST (J.) et al.
Deliriöse psychosen unter neuroleptica und antidepressiva Frequency, causes, prevention.
— Schweiz. Med. Woschr. 1967, 97, 546-9.
3. BENSOUSSAN, HEUSGHEM, KOUPERNIK, LAMBERT, RIGAL, SAVELLI et SIGWALD.
Colloque sur les effets secondaires des neuroleptiques.
— Colloque de Versailles organisé par Théraplix les 5 et 6 juin 1969.
4. BOUDIN (G.) et Coll.
Les risques de mort au cours des chimiothérapies antidépressives.
— Presse Médicale. 1966, 74, 143.
5. BROUSSOLLE (P.), JOUVET (M.) et ROSIER (Y.).
Accès confuso-onirique dû à la prochlorpérazine chez une cyclothymique. Considérations cliniques, électro-encéphalographiques et thérapeutiques.
— Annales Médico-Psychologiques. 1959, 117, 151-160.
6. CAZZULLO (C.L.) GIANNELLI (A.).
A propos des effets psychiques secondaires produits par les psychotropes.
— L'Encéphale. 1967, T. LVI, 530-540.
7. COLONNA (L.), LOO (H.), DE MONTAIGNAC (J.).
Les formes étiologiques des confusions mentales.
— Revue de Médecine. 1971, 12, 27, 1745-1754.
8. COTTEREAU (M.J.), GAUSSEL (J.J.).
Diagnostic différentiel du syndrome confusionnel.
— Revue de Médecine. 1971, 12, 27.

9. DAVIES (R.K.), GARY (J.), TUCKER, HARROW et DETRE.
Confusional episodes and antidepressant medication.
— Amer. J. Psychiat. 1971, 128, 1.
10. DAVIS et Coll.
Overdosage of psychotropic drugs : a review.
— Clin. Med. 1969, 71, 41.
11. DELAY (J.), DENIKER (P.), GREEN (A.), MORDRET (M.).
Le syndrome excito-moteur provoqué par les médicaments neuroleptiques.
— Presse Médicale. 1957, 65, 79, 1771-1774.
12. DENIKER (P.), COLONNA (L.), GAUSSEL (J.J.).
Syndrome confusionnel.
— Revue de Médecine, 1971, 12, 27.
13. DUBOIS (J.C.), CHAUDERLOT, DACHARRY.
Episodes confuso-oniriques avec anomalies E.E.G. au cours d'un traitement par l'imipramine et d'un traitement par le nialamide pour états dépressifs. Considérations pharmacodynamiques.
— J. Méd. Bordeaux. 1963, 140, 5, 794.
14. FOLLIN (S.), SOUBRIER (P.).
Récidives de l'onirisme sous l'action de la chlorpromazine.
— Annales Médico-psychologiques. 1954, 112, T. 2, 218-222.
15. FOURNIER (E.).
Incidents et accidents des thérapeutiques par les antidépresseurs.
— Thérapie. 1965, XX, 1205-1220.
16. GINESTET (D.) et GOUJET (M.A.).
Les confusions observées au cours des thérapeutiques par les médicaments neuroleptiques et antidépresseurs.
— Revue de Médecine. 1971, 12, 28.
17. GIRKE (W.), KANOWSKI (S.), MAURUSCHAT (W.).
Kombination von amentuellen und aphasischen störungen unter psychopharmakotherapie.
— Arch. psychiat. Nervenk. 1971, 214, 249-261.

18. GUIBERT (A.), BALLAND (P.), BARROIS (C.), BARROIS-HACQUARD (M.).
Traitement sous contrôle bio-électrique d'un état confuso-onirique d'origine médicamenteuse.
— Revue Médicale de Nancy. 1961, 86, 257-262.
19. GORCEIX (A.), LAPLANCHE (Cl.).
Les Médications de l'esprit.
— Extrait de Thérapeutique Médicale. 1967.
20. GUSDORF.
Etats confusionnels.
— Enc. méd. chir. Psychiatrie. 2, 37240 A 10.
21. HALBACH (H.).
Problèmes actuels posés par l'abus des psychotropes.
— Actualités Pharmacologiques. 1967, 21, 213-224.
22. HELMCHEN (H.) et HIPPIUS (H.).
Les effets psychiques secondaires réversibles des médicaments psychotropes.
— Revue de Médecine. 1967, 8, 11, 559-564.
23. LAMBERT (P.A.).
L'amitriptyline.
— Extrait de Thérapeutique (Semaine des hôpitaux). 1969, 3.
24. LAMBERT (P.A.).
Les neuroleptiques.
— Laboratoires Squibb. 1970, 16 pages.
25. LAMBERT (P.A.).
Désafférentation et drogues psychotropes, à propos d'une conception du mode d'action des neuroleptiques.
— Actualités de Thérapeutique Psychiatrique. Masson 1967, 99-120.
26. LAMBERT (P.A.).
Manifestations psycho-dysleptiques apparaissant au cours de traitements par psycholeptiques.
— Encéphale. 1964, LVIII, 553-560.

27. MAITRE (M.A.).
La confusion mentale.
— Grenoble Médico-Chirurgical. 1970, T. VIII, 5, 231-235.
28. MAZET (Ph.).
Diagnostic d'un syndrome confusionnel et indications thérapeutiques.
— Revue de Médecine. 1968, 9, 11, 745-752.
29. MONNEROT, DUMAINE.
Les inconvénients des médications psycholeptiques.
— Presse Médicale. 1968, 76, 1611-1612.
30. NEHLIL (J.).
Les accidents des neuroleptiques.
— La clinique. 1963, 58, 588, 595.
31. OSTAPTZEFF (G.), OSTAPTZEFF-LAVOINE (M.).
A propos du syndrome neuroleptique.
— Annales Médico-psychologiques. 1970, 128, 4.
32. PICHOT (P.) et Coll.
Accidents et abus des drogues psychotropes.
— Presse Médicale. 1968, 76, 2, 71-74.
33. POROT (M.), PLANCHE (R.).
Confusion mentale.
— Enc. méd. chir. Psychiatrie. 1969, 5, 37240 A 10.
34. RAMEE.
Résultats du dépouillement d'un questionnaire concernant l'usage pratique des neuroleptiques et tranquillisants. 1968.
35. SIGWALD (J.) et Coll.
Accidents neurologiques provoqués par les drogues neuroleptiques.
— Gazette des Hôpitaux. 1961, 133, 2, 63.

36. SIMON (P.).
Les antidépresseurs du groupe de l'imipramine.
— Revue de Médecine. 1967, 8, 11, 567-570.
37. SIZONENKO (P.C.).
Les accidents des médicaments thymo-analeptiques et neuroleptiques.
— Gazette des Hôpitaux. 1966, 73, 4, 787.
38. VERDEAUX (G.), OUGHOURLIAN (J.M.).
L'électro-encéphalogramme dans la confusion mentale.
— Revue de Médecine. 1971, 12, 28.
39. VISSER (S.L.), VAN DER HORST (L.), HERNGREEN (H.).
Clinical observation and pathophysiological aspects concerning the organic origin of the paradoxical reaction to neuroleptics (the excito motor syndrome).
— Neuro psychopharmacology. 1964, 4, 463-467.
40. VON ALLERT (M.L.).
Effets secondaires, complications et dangers des traitements avec les psychotropes.
— Munchen Med. Wschr. 1965, 107, 43, 2493.
41. WDOWIAK (L.).
Psychotic complications in the course of psychopharmacological therapy.
— Psychopharmacology abstracts. 1967, 7, 5.

